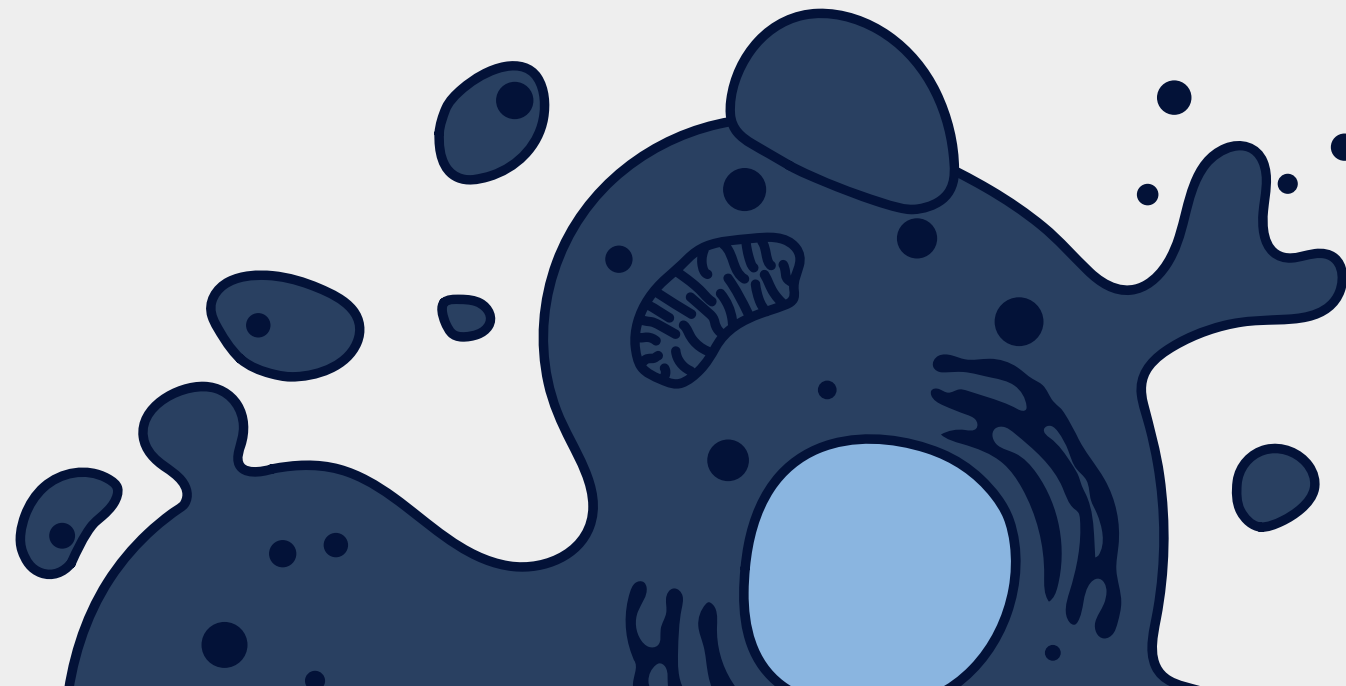
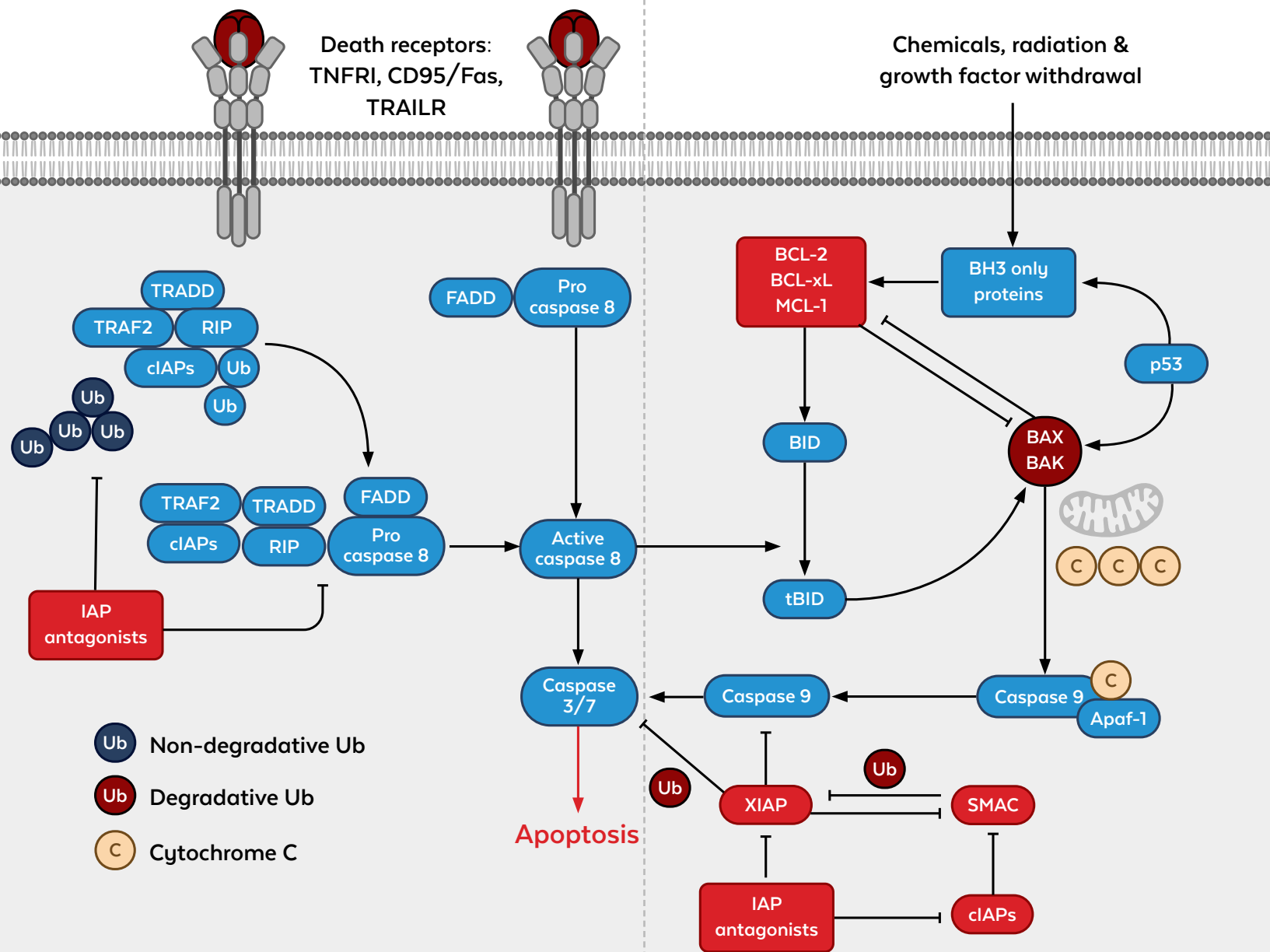


細胞死の多面性

Contents



アポトーシス Apoptosis

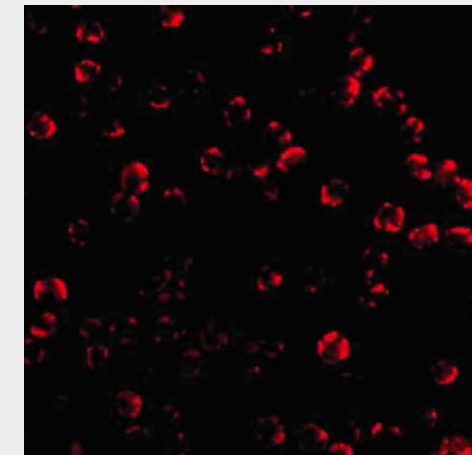


多細胞生物のような高度に組織化された生物系では、成長と死の厳密な制御が行われています。細胞が不要になると、細胞内の死滅プログラムを活性化させて死に至ります。このプログラムされた細胞死をアポトーシスと呼んでいます。

アポトーシスは、細胞の収縮、核の断片化、クロマチンの凝縮、膜の剥離など、明確な形態的变化を特徴とし、正常な細胞のターンオーバー、免疫系の適切な発達と機能、ホルモン依存性の萎縮、胚の発達、化学物質による細胞死などに不可欠なエネルギー依存的な生化学的プロセスです。アポトーシスは、一度始まると止めることができないため、高度に制御されています。アポトーシスには2種類の経路があります。

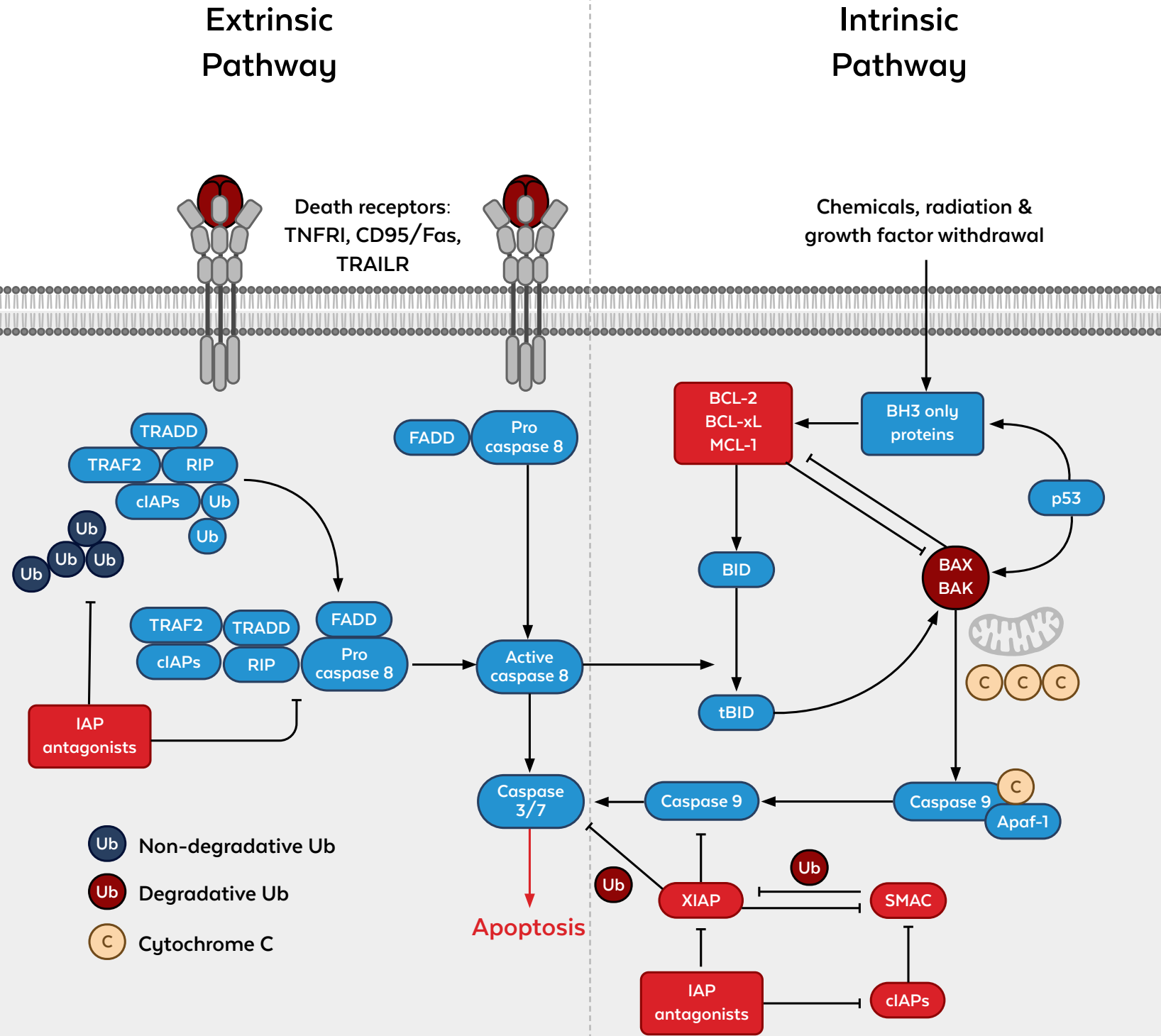
カスパーゼ6抗体 (600-401-AD7)

カスパーゼは、システインプロテアーゼの一種で、アポトーシスの主要なメディエーターです。カスパーゼ-6はアポトーシスのエフェクターに分類され、アポトーシス時の核の収縮を媒介しますが、他のエフェクターカスパーゼとは異なる独自の活性化・制御機構を持っています。カスパーゼ-6が軸索変性やハンチントン病、アルツハイマー病などの神経変性疾患に大きく関与していることが明らかになりつつあります。



図：抗Caspase-6抗体の免疫蛍光顕微鏡観察結果

細胞種：MCF7細胞、固定化：0.5% PFA、抗原賦活：不要、
一次抗体：Caspase-6抗体 10 μ g/mL、室温1時間、二次抗体：蛍光標識ウサギ二次抗体 1:10,000、室温45分、局在：Caspase-6は細胞質内に存在。染色：Caspase-6を赤色蛍光シグナルとして検出。



内在性経路 (intrinsic pathway) では、細胞ストレスを感知して BH3-onlyファミリーの1つ以上のメンバーが活性化されるため、細胞死に至ります。

外因性経路 (extrinsic pathway) では、細胞外の death リガンド (FasLや腫瘍壊死因子 α 、TNF α など) が結合した結果、他の細胞からのシグナルにより、細胞が自らを死に至らしめることとなります。

どちらも、タンパク質分解酵素であるカスパーゼを活性化することで細胞死を誘導します。この2つの経路は、誘導型カスパーゼ (カスパーゼ8、カスパーゼ9、カスパーゼ10) を活性化し、次に実行型カスパーゼ (カスパーゼ3、カスパーゼ6、カスパーゼ7) を活性化して、無差別にタンパク質を分解して細胞を死滅させます。

アポトーシス経路の欠損は、自己免疫疾患、神経変性疾患、多くの種類の癌を含む様々な疾患を引き起こす可能性があります。

Jump to:

[Parthanatos Pathway](#)

アポトーシス抗体

Product	Reactivity	Applications	Item No.
APAF1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-Y26
APAF1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, ELISA	600-401-Y27
APAF1 Antibody [2E10]	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, ELISA	200-301-A35
APAF1 Antibody [5E11]	Human, Mouse, Rat	IHC, ELISA	200-301-Y28
BAK Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, ELISA	200-401-Z23
BAX Antibody	Human	IHC	200-C01-B34
BCL2 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-Z43
BCL2 Antibody	Human, Mouse, Rat, Bovine	WB, ELISA	200-401-222
BCL-xL Antibody	Human	WB, ELISA	200-401-Z50
BID Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-Z65
BID Antibody	Human, Mouse	WB, ELISA	200-401-Z66
Caspase-3 Antibody	Human	IHC, ELISA	600-401-AD2

Continue: Apoptosis Antibodies

Caspase-3 Antibody	Human	WB, IHC, IF, FC	200-301-H63
Caspase-6 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-AD7
Caspase-6 Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	600-401-AD8
Caspase-7 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, ELISA	600-401-AD9
Caspase-7 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, ELISA	600-401-AE0
Caspase-8 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-AE1
Caspase-8 Antibody	Human	WB, IHC, IF	200-301-H64
Caspase-9 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, ELISA	600-401-AE3
Caspase-9 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA, IP	600-401-AE4
Caspase-10 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-AC6
CIAP Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-AK2
DcR1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-AT5
DcR1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IF, ELISA	600-401-AT6

DcR2 Antibody	Human, Mouse, Rat	ELISA, IF, IHC, WB	600-401-G93
DR4 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-AX5
Death Receptor 4 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-982
DR5 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-G96
DR5 Antibody	Human	WB, IHC, IF, FC	200-401-H72
Mcl-1 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-C50
RIP1 Antibody	Human	IHC, ELISA	600-401-EA2
Smac Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, IP, ELISA	600-401-ER4
TNF p55 Receptor Antibody	Human, Primate	WB, ELISA	109-401-308
TNF p55 Receptor Antibody	Human	WB, IP, ELISA	209-401-308
TRAF2 Antibody	Human	WB, ELISA	600-401-B27
TRAF2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IP, ELISA	600-401-FM5

参考文献

1. [Bertheloot, D., Latz, E., & Franklin, B. S. \(2021\). Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. Cellular & molecular immunology, 18\(5\), 1106-1121.](#)
2. [Carneiro, B. A., & El-Deiry, W. S. \(2020\). Targeting apoptosis in cancer therapy. Nature reviews. Clinical oncology, 17\(7\), 395-417.](#)
3. [Van Opendenbosch, N., & Lamkanfi, M. \(2019\). Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. Immunity, 50\(6\), 1352-1364.](#)

パータナトス Parthanatos

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ-1 (PARP1) は、クロマチンに結合し、ADPリボシル化する酵素で、心筋梗塞、血管収縮、アストロサイトやミクログリア機能の制御、長期記憶、老化、転写制御、DNA修復などの複数の細胞機能に不可欠です。それはまた、パータナトスと呼ばれる細胞死の形態にも関与しています。

この細胞死は、カスパーゼ非依存性で、アポトーシス小体を形成せず、膜のブレbbing (blebbing) を伴わないため、アポトーシスとは区別されます。アポトーシスとパータナトスには、ミトコンドリアが関与するアポトーシス誘導因子 (AIF) の関与など、いくつかの特徴を共有しています。

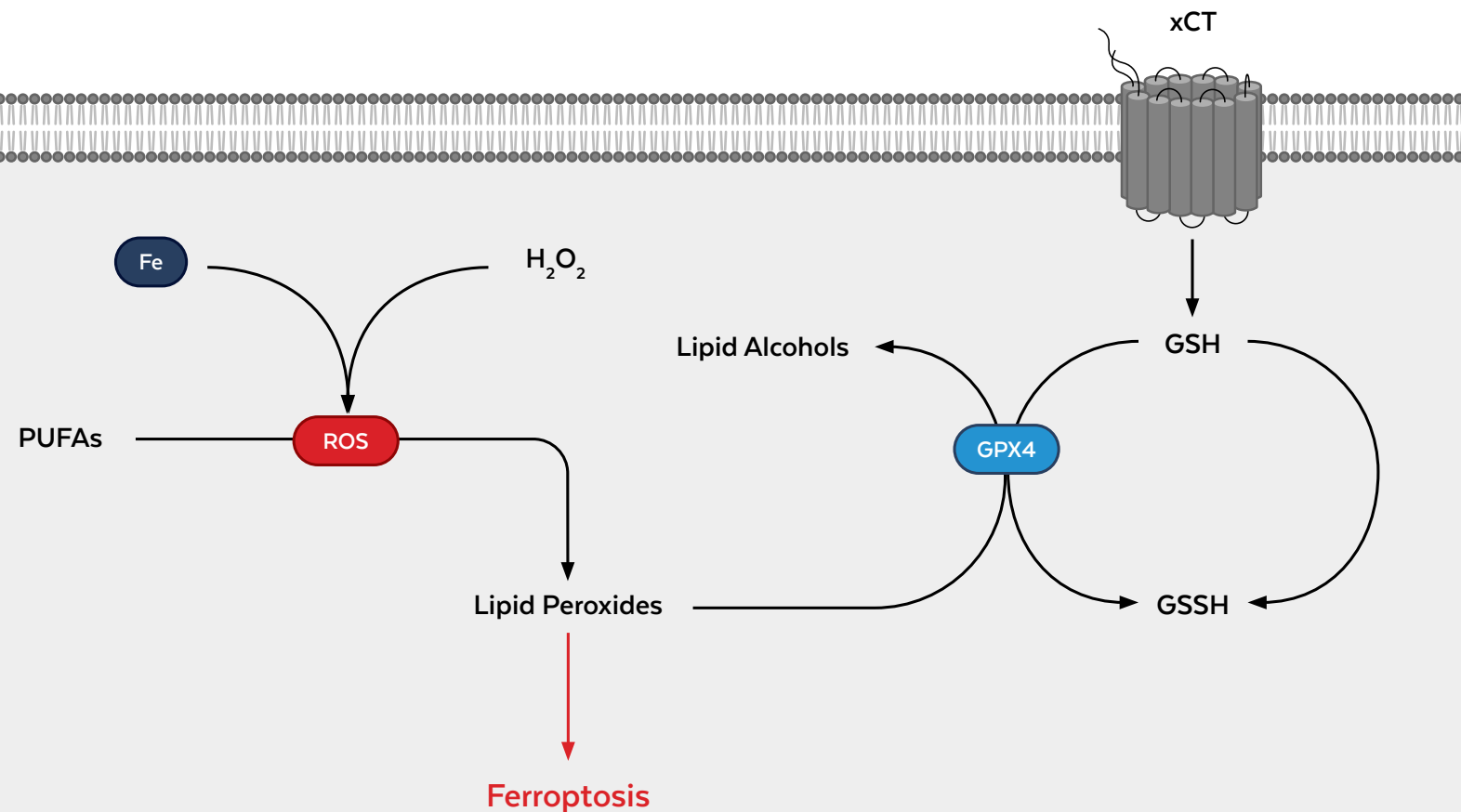
パータナトス抗体

Product	Reactivity	Applications	Item No.
AIF Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, ELISA	200-401-985
AIF Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-X83
PARP1 (N-term ZF1) Antibody	Human	WB, IHC, 2D-PAGE	200-401-GM8
PARP1 (internal) Antibody	Human	WB, IP, 2D-PAGE	200-401-X51

参考文献

1. [Fatokun, A. A., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. \(2014\). Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *British journal of pharmacology*, 171\(8\), 2000-2016.](#)

フェロトーシス Ferroptosis



死は、個々の細胞を含むすべての生き物の自然なプロセスの一部です。この過程は様々な形で起こり、新しい細胞死の経路が現在も確認されています。

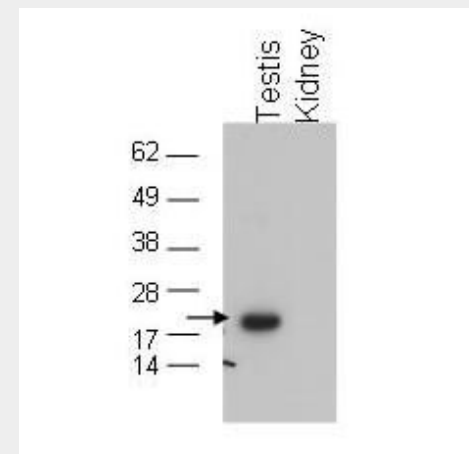
そのうちのひとつであるフェロトーシスは、鉄に依存した非アポトーシス型の細胞死として、2012年に初めて報告されました。¹

何年も前に、RAS 変異腫瘍細胞を選択的に死滅させる化合物の探索研究において、研究者たちは特徴的な細胞死を誘導するエラスチンとRSL3という構造的に独立した2つの小分子を特定していました。²

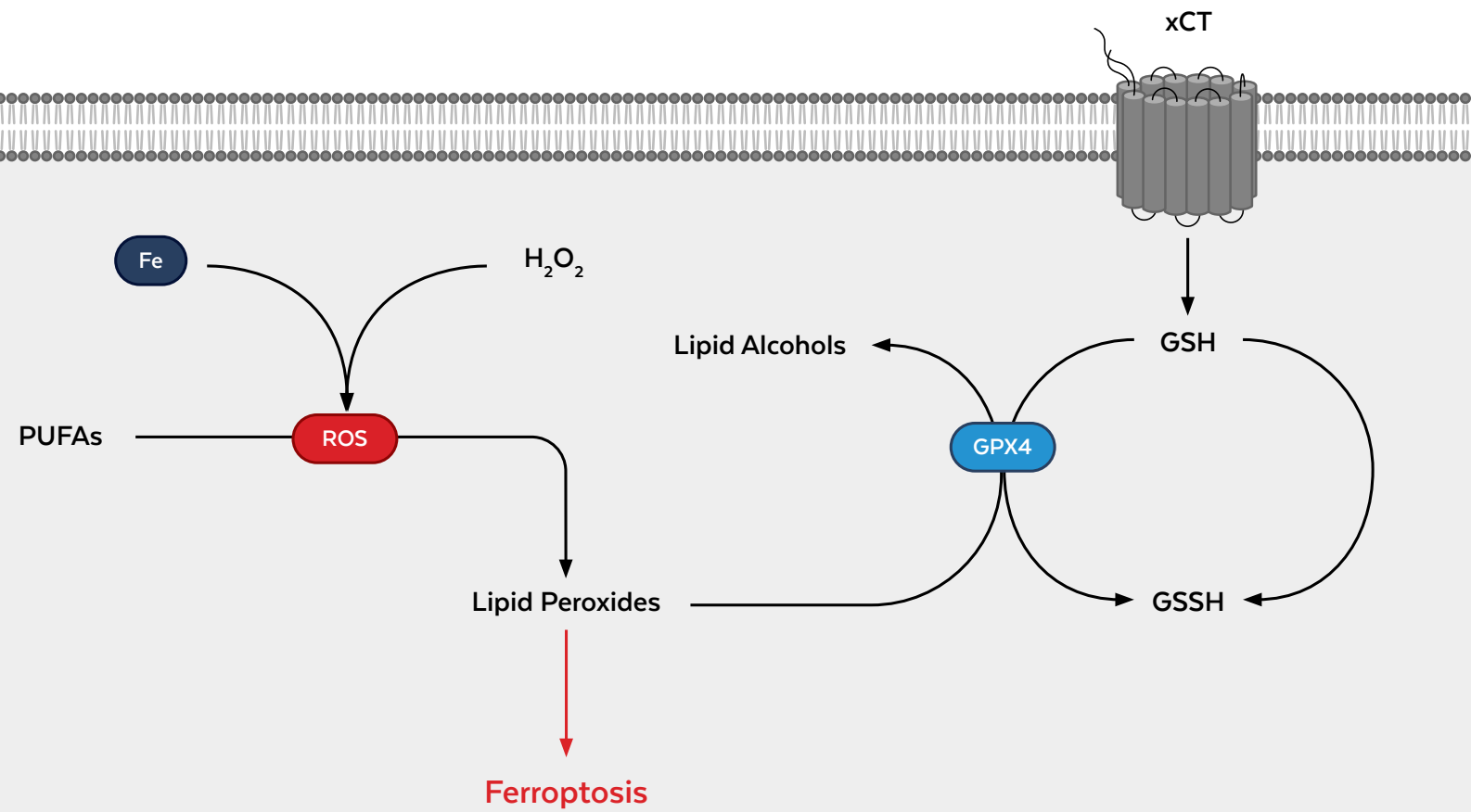
研究が進むにつれ、このタイプの細胞死は、カスパーゼの活性化やクロマチンの断片化といったアポトーシスの古典的な特徴を持たず、脂質ヒドロペルオキシドが致死レベルまで鉄依存的に蓄積することが明らかになりました。そのほか、フェロトーシスを起こす細胞は、ミトコンドリアの縮小や損傷など、明確な形態的特徴を示します。³

GPX4抗体 (600-401-972)

グルタチオンペルオキシダーゼ4 (GPX4) は、フェロトーシスプロセスの主要な制御因子です。そのユニークな機能は、複雑なヒドロペルオキシドを無毒な脂質アルコールに変換して還元することで、脂質過酸化連鎖反応を中断させます。



図：抗GPX4抗体を用いたウェスタンブロット
RKL社のアフィニティー精製抗GPX4抗体を用いて、精巣抽出物中のGPX4を検出した(矢印)。組織抽出物(40 μ g)を電気泳動し、ニトロセルロースに転写した。膜は1:1,000希釈の一次抗体でプローブした。Personal communication, Dolph Hatfield, CCR-NCI, Bethesda, MD.



フェロトーシスを制御するタンパク質がいくつか特定されていますが、中でもグルタチオンペルオキシダーゼ4 (GPX4) が、この経路の中心的な酵素になります。GPX4は、脂質の過酸化物質や活性酸素種 (ROS) を還元することにより、フェロトーシスを効果的に抑制します。⁴

この過程には基質となるグルタチオン (GSH) が必要で、この GSH は中間段階を経て酵素xCTから供給されます。

最初の発見以来、フェロトーシスはそのプロセスと機能において大きな関心を集めてきました。PubGradeによると、論文数は過去数年で指数関数的に増加しており、2019年に405件、2020年に849件、2021年に1,670件となっています。

Go to products:

[Cystein Metabolism](#)

[DNA Damage Pathway](#)

[Epithelial-Mesenchymal Pathway](#)

[ER Stress](#)

[Glutamine Metabolism](#)

[Iron Metabolism](#)

[KRAS Pathway](#)

[Lipid Metabolism](#)

[Lysosome & Autophagy](#)

[Mitochondrial Function](#)

[NRF2 Pathway](#)

[NOX Pathway](#)

[RNS Pathway](#)

[Ferroptosis Reagents](#)

Jump to:

[Necroptosis Pathway](#)

カルシウム経路

ORAI1を介したCa²⁺流入の異常は、GSH枯渇によるフェロトーシスに寄与しています。⁷

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ORAI1 Antibody	Human	WB	100-401-P17
ORAI1 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-C00
ORAI1 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DG9
ORAI1 Antibody [3F6H5]	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	200-301-DH0
ORAI1 Antibody [6D11A11]	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	200-301-DH1

細胞接着

カドヘリンを介した細胞間相互作用が細胞内NF2を活性化することでフェロトーシスを抑制します。⁸

Product	Reactivity	Applications	Item No.
NF2 phospho S518 Antibody	Mouse	WB, IF, ELISA	600-401-414

Continue: Ferroptosis Antibodies

システイン代謝

遊離システインの有無によって、GSH合成の程度とフェロトーシスに対する保護が決定されます。⁹

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ATF3 Antibody	Human	WB, ELISA	600-401-493
CD44 Antibody	Human	WB, ELISA	600-401-GT4
MUC1 Antibody	Human, Mouse	WB, ELISA	600-401-CW0
xCT Antibody	Human	WB, FC, IF, ELISA	600-401-GU3

上皮間葉系移行経路

ZEB1は、間葉系遺伝子の発現と過酸化脂質感受性をつなぐ架け橋となっています。¹¹

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ZEB1 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-GD0

DNA損傷経路

ATMは放射線によって活性化され、脂質の酸化的損傷を増加させることから、腫瘍細胞のフェロトーシスの標的として同定されています。¹⁰

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ATM Protein Kinase S1981 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, FC, ELISA	600-401-398
ATM phospho S1981 Antibody	Human	WB, ELISA	600-601-400
ATM phospho S1981 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, CHIP, IP, FC, FISH, ELISA	200-301-400
ATM phospho S1981 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, IP, ELISA	200-301-500
ATM phospho S1981 Biotin Conjugated Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, ELISA	200-306-400
ATM phospho S1981 Peroxidase Conjugated Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, ELISA	200-303-400
TFAM Antibody	Human, Mouse, Rat	WB	100-401-X30

ERストレス

フェロトーシスは、小胞体ストレスの増大と関連しています。シャペロンGRP78は(ATF4の活性化を通じて)GPX4の分解を抑制し、酸化ストレス耐性を促進します。¹²

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ATF4 Antibody	Human, Rat	WB, IHC, IF	200-301-W61
GRP78 Antibody	Broad	WB, IF	100-401-F38
GRP78 Antibody	Broad	WB, IF	200-301-F37
GRP78 Antibody	Broad	WB, IF	200-301-F36

グルタミン代謝

GLS2を介したグルタミン酸の産生は、エラスチンによるフェロトーシス誘導に必要です。¹³

Product	Reactivity	Applications	Item No.
GLS2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-BL8

鉄代謝

過酸化脂質の蓄積には鉄が必要です。その中で、鉄を運ぶタンパク質であるトランスフェリンが、細胞内への鉄の取り込みに重要な役割を担っています。²

Product	Reactivity	Applications	Item No.
CISD2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-AL1
HO-1 Antibody	Human, Mouse, Rat, Dog	WB	600-401-F48
HO-1 Antibody	Broad	WB, IHC, IF, IP	200-301-F47
HSPB2 (MKBP) Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IF	600-401-F76
Hsp25/Hsp27 Antibody	Broad	WB, IHC, IF, IP, FC	200-301-F55
HSP27 Antibody	Human	WB, ELISA	200-301-243
SLC40A1 Antibody	Human	WB, IF, ELISA	600-401-MG1
Mouse Transferrin Antibody	Mouse	EM, ELISA	600-401-255
Transferrin Antibody	Human	WB, ELISA	109-4134
Transferrin Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	209-4134

KRAS経路

癌遺伝子 B-raf の変異により、細胞はエラスチン誘導性フェロトーシスの影響を受けやすくなります。¹⁴

Product	Reactivity	Applications	Item No.
B-raf Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-Z87
B-raf Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, ELISA	200-901-Z86

脂質代謝

グルタチオンペルオキシダーゼ4 (GPX4) は、フェロトーシス経路の中心的な酵素です。GPX4は、脂質の過酸化物質や活性酸素を還元し、その結果、フェロトーシスを効果的に抑制することができます。⁴

Product	Reactivity	Applications	Item No.
Glutathione Peroxidase 4 Antibody	Guinea Pig, Mouse, Rat	WB, ELISA	600-401-972
HIF-1-alpha Antibody	Bovine, Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	200-301-F45
HIF-1-alpha hydroxy P564 Antibody	Human	WB, ELISA	100-401-A25
HIF2 alpha Antibody	Human	WB, IHC	209-301-F46
MDM2 Antibody	Mouse	WB, ELISA	600-401-927
Mdm2 phospho S185 Antibody	Human, Mouse	WB, ELISA	600-401-423

リソソーム&オートファジー

いくつかのオートファジー関連遺伝子は、細胞内の鉄貯蔵タンパク質をオートファジーで分解することにより、フェロトーシスを調節しています。¹⁵

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ATG3 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-Y81
ATG5 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, ELISA	200-901-Y86
ATG5 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-Y87
ATG8 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC	200-401-H57
ATG13 Antibody	Human	WB, ELISA	600-401-C50
ATG13 phospho S318 Antibody	Human	WB, IF, FC, ELISA, Dot Blot	600-401-C49
BECLIN1 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-Z53
Beclin 1 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-MG4
HSP90 total Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, IP	200-301-F74

PINK1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DN9
PINK1 truncated Antibody	Human, Mouse	WB, IF, ELISA	600-401-GU5
PINK1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF	200-301-W64
RAB7 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF	600-401-I05
SQSTM1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-EU6
SQSTM1/p62 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-HB8
STAT3 (Internal) Antibody	Human	Dot Blot	600-401-GH6
STAT3 R31-Me2a Antibody	Human	Dot Blot	600-401-GH3
STAT3 phospho Y705 Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	600-401-C64
ULK1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-FU4
ULK2 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-FU5

ミトコンドリア機能

フェロトーシス誘導小分子であるエラスチンやアルテスネートは、proアポトーシスPUMAの発現を誘導します。¹⁶

Product	Reactivity	Applications	Item No.
BID Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-Z65
BID Antibody	Human, Mouse	WB, ELISA	200-401-Z66
NEDD4 Antibody	Human	WB, IF, ELISA	600-401-B05
PUMA Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DV0
PUMA Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-987
PUMA Antibody [10D4G7]	Human, Rat	WB, ELISA	200-301-DV2
PUMA Antibody [2A9G5]	Human, Mouse, Rat	WB, ELISA	200-301-DV4
PUMA Antibody [2A8F6]	Human, Rat	WB, ELISA	200-301-DV3
PUMA Antibody [10C5G1]	Human, Rat	WB, ELISA	200-301-DV1

NRF2 経路

NRF2 はフェロトーシスに抗う遺伝子の重要な転写制御因子であり、それ自体は KEAP1 などの酵素によって制御されています⁵

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ACVR1B Antibody	Human, Mouse	WB, ELISA	600-401-X67
CDKN2A Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-AJ9
Nrf2 Antibody	Human, Mouse	WB, ELISA	600-401-GT6
PKR Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DP7
PKR Antibody	Human, Rat	WB, IHC, ELISA	600-401-DP8
KEAP1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IF, ELISA	600-401-CE1
TGF Beta Receptor 1 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, FC, ELISA	600-401-MG6

NOX 経路

NOXファミリーのタンパク質は、活性酸素の産生を介してフェロトーシスにおける脂質過酸化を促進します。⁶

Product	Reactivity	Applications	Item No.
Nox1 Antibody	Mouse, Rat	WB, IHC	600-401-R15
NOX1 Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DD8
NOX2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC	600-401-R16
NOX2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DD9
NOX4 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-DE1

RNS 経路

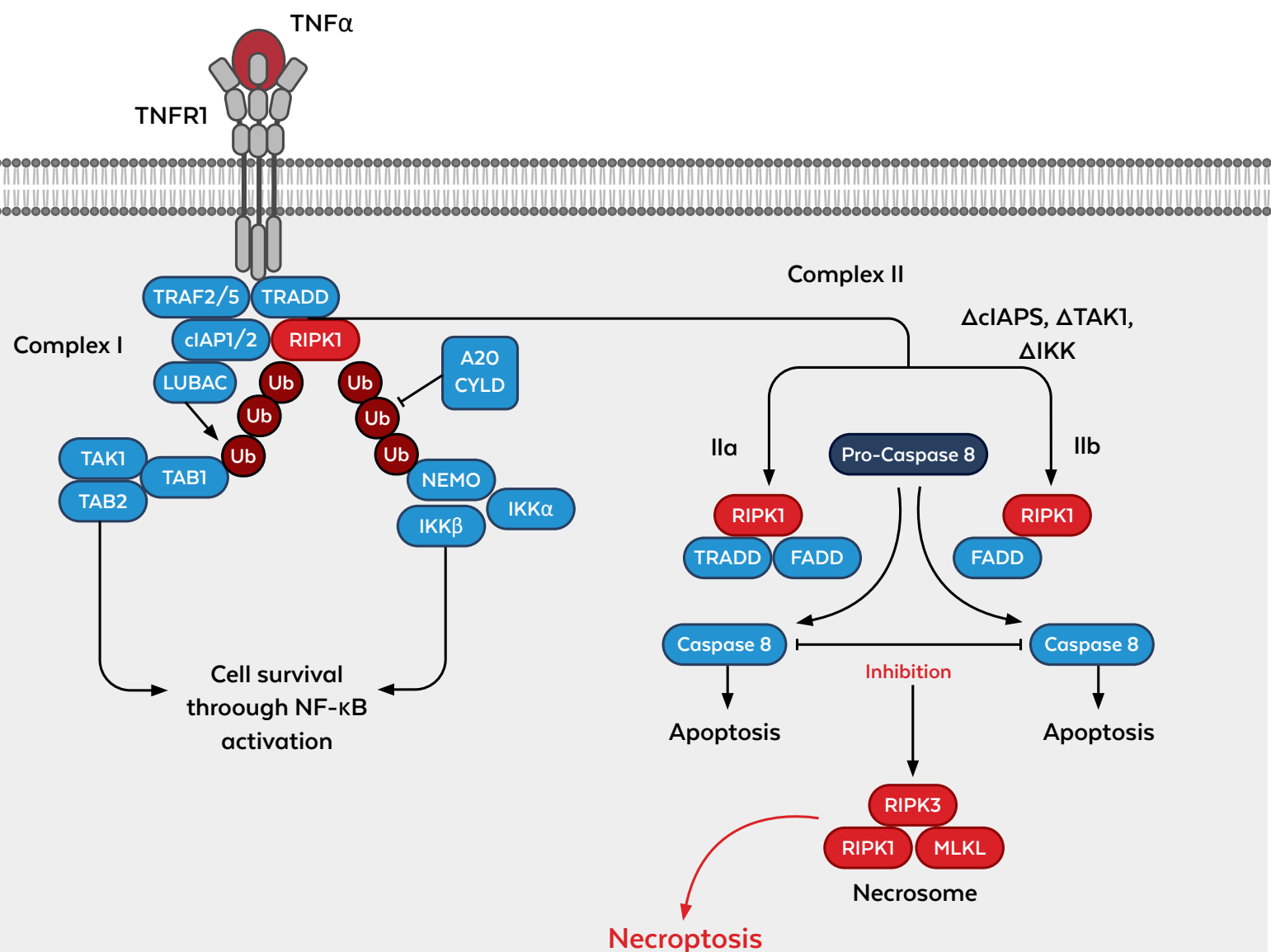
足場タンパク質 (Scaffolding protein) Cav-1 は、エラスチン誘導性フェロトーシスに関与し、活性窒素種 (RNS) をフェロトーシスに結びつけています。¹⁷

Product	Reactivity	Applications	Item No.
Caveolin-1 Antibody	Human	WB	600-401-J62
Caveolin-1 Antibody	Human	WB	600-401-J63
Caveolin-1 phospho S168 Antibody	Human	WB	600-401-J64
NOS2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB	600-401-P89

参考文献

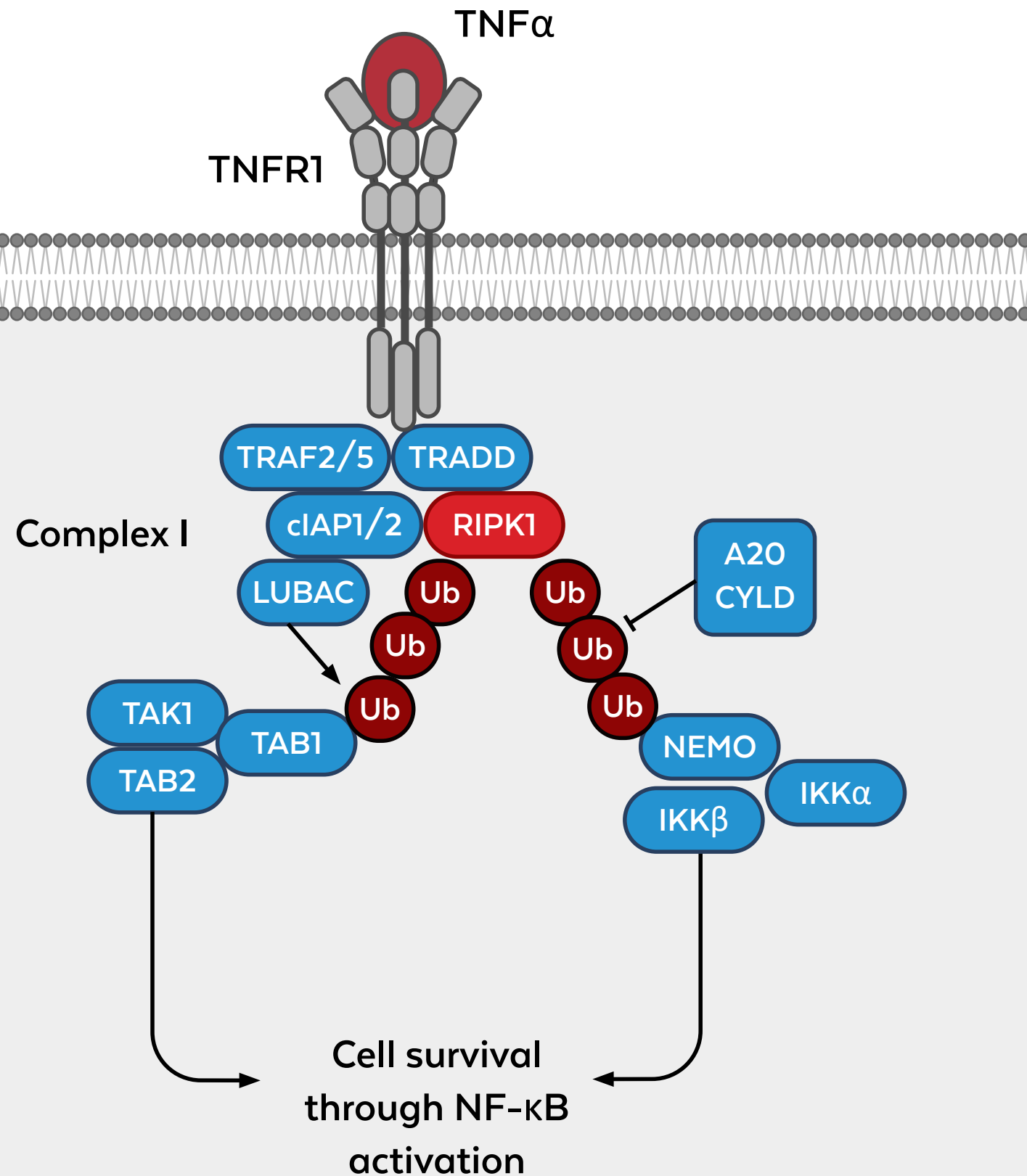
1. [Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012 May 25;149\(5\):1060-72.](#)
2. [Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. Chem Biol. 2008 Mar;15\(3\):234-45.](#)
3. [Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. Cell. 2017;171\(2\):273-285.](#)
4. [Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell. 2014 Jan 16;156\(1-2\):317-331.](#)
5. [Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. Redox Biol. 2019 May;23:101107.](#)
6. [Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. Cell Res. 2021 Feb;31\(2\):107-125.](#)
7. [Henke N, Albrecht P, Bouchachia I, Ryazantseva M, Knoll K, Lewerenz J, Kaznatcheyeva E, Maher P, Methner A. The plasma membrane channel ORAI1 mediates detrimental calcium influx caused by endogenous oxidative stress. Cell Death Dis. 2013 Jan 24;4\(1\):e470.](#)
8. [Wu J, Minikes AM, Gao M, Bian H, Li Y, Stockwell BR, Chen ZN, Jiang X. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling. Nature. 2019 Aug;572\(7769\):402-406.](#)
9. [Fujii J, Homma T, Kobayashi S. Ferroptosis caused by cysteine insufficiency and oxidative insult. Free Radic Res. 2020 Dec;54\(11-12\):969-980.](#)
10. [Lang X, Green MD, Wang W, Yu J, Choi JE, Jiang L, Liao P, Zhou J, Zhang Q, Dow A, Saripalli AL, Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Stone EM, Georgiou G, Cieslik M, Wahl DR, Morgan MA, Chinnaiyan AM, Lawrence TS, Zou W. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11. Cancer Discov. 2019 Dec;9\(12\):1673-1685.](#)
11. [Viswanathan, V., Ryan, M., Dhruv, H. et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. Nature 547, 453-457 \(2017\).](#)
12. [Zhu S, Zhang Q, Sun X, Zeh HJ 3rd, Lotze MT, Kang R, Tang D. HSPA5 Regulates Ferroptotic Cell Death in Cancer Cells. Cancer Res. 2017 Apr 15;77\(8\):2064-2077.](#)
13. [Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. Mol Cell. 2015 Jul 16;59\(2\):298-308.](#)
14. [Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, Wolpaw AJ, Smukste I, Peltier JM, Boniface JJ, Smith R, Lessnick SL, Sahasrabudhe S, Stockwell BR. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. Nature. 2007 Jun 14;447\(7146\):864-8.](#)
15. [Gao M, Monian P, Pan Q, Zhang W, Xiang J, Jiang X. Ferroptosis is an autophagic cell death process. Cell Res. 2016 Sep;26\(9\):1021-32.](#)
16. [Hong SH, Lee DH, Lee YS, Jo MJ, Jeong YA, Kwon WT, Choudry HA, Bartlett DL, Lee YJ. Molecular crosstalk between ferroptosis and apoptosis: emerging role of ER stress-induced p53-independent PUMA expression. Oncotarget. 2017 Dec 8;8\(70\):115164-115178.](#)
17. [Deng G, Li Y, Ma S, Gao Z, Zeng T, Chen L, Ye H, Yang M, Shi H, Yao X, Zeng Z, Chen Y, Song Y, Liu B, Gao L. Caveolin-1 dictates ferroptosis in the execution of acute immune-mediated hepatic damage by attenuating nitrogen stress. Free Radic Biol Med. 2020 Feb 20;148:151-161.](#)

ネクロトーシス Necroptosis



細胞死の種類のうちネクロトーシスは、細胞のホメオスタシスの特定の変化やアポトーシスが阻害された場合に誘発される、カスパーゼに依存しないプログラムされた細胞死です。¹

ネクロトーシスは、炎症、創傷治癒、感染症対策などの正常な生物学的プロセスだけでなく、がんや慢性炎症などの疾患状態においても役割を担っています。² 実際、ネクロトーシスは、状況に応じて、腫瘍細胞を保護したり、死に至らすことがあります。³



ネクロトーシスは、アポトーシスとネクローシスの組み合わせと見なすことができます。⁴ ネクロトーシスは、TNF α 、TRAIL、インターフェロン γ 、遺伝毒性ストレス、ウイルスDNA/RNA、細菌LPS、カスパーゼ8阻害などの外部または内部のトリガーで始まります。

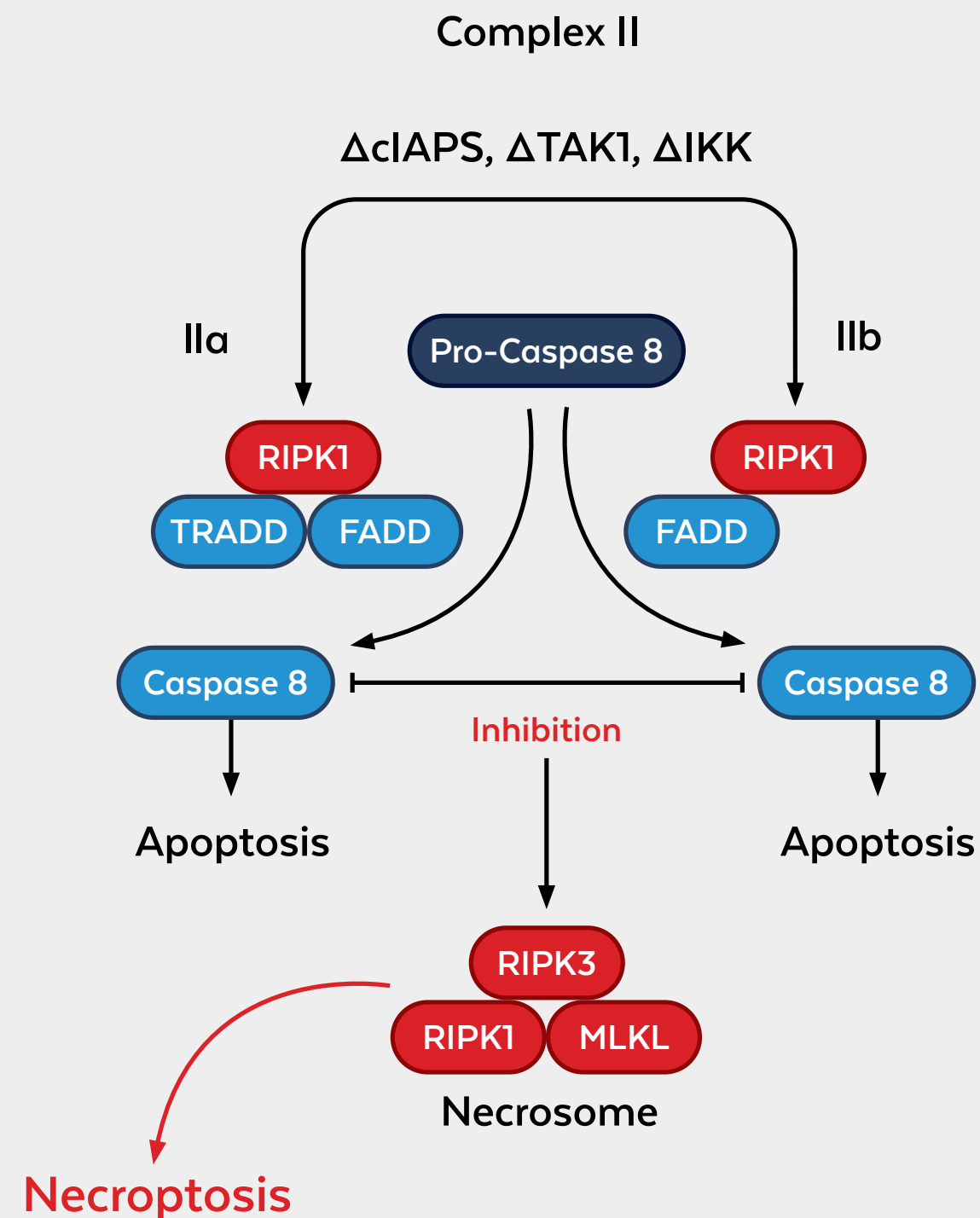
これらのシグナルは、Toll-like receptor (TLR)、Tumor necrosis factor receptor 1、FAS、Z-DNA binding protein 1 (ZBP1) などの受容体や結合タンパク質によって伝達されます。²

最も理解されている経路は、TNF- α がその受容体である TNFR1 に結合することから始まる経路です。その結果、RIPK1、TRADD、TRAF2 & -5、cIAP1 & -2、LUBAC からなる複合体 I が形成されます。RIPK1 がcIAP1/2 とLUBACによってポリユビキチン化されると、NF- κ B経路の活性化によって細胞の生存が達成されます。⁴

代わりに RIPK1 が CYLD または A20 によって脱ユビキチン化されると、TRADD と RIPK1 が遊離し、複合体 II a (TRADD、FADD、RIPK1) または複合体 II b (FADD、RIPK1) が形成されます。

カスパーゼ8が存在し、活性化している場合、複合体 IIa または IIb を介してアポトーシスが生じます。しかし、カスパーゼ8 が阻害されるか存在しない場合、RIPK3 がリクルートされ、RIPK3 のオリゴマー化と自己リン酸化が引き起こされます。⁵その後、RIPK3 が MLKL をリン酸化してオリゴマー化させ、TRPM76を介してCa²⁺流入を誘導し、細胞膜の穿孔を促し、最終的にはネクロトーシスを引き起こします。⁵

あるいは、活性酸素の存在下で RIPK1 の自己リン酸化が RIPK3 をリクルートしてネクロソームを形成し、再びネクロトーシスへと導きます。⁷



PIP2K1抗体 (600-401-EA3)

RIPK1 はアポトーシスとネクロトーシスに重要な役割を担っています。RIPK1 は RIPK3 と受容体相同ドメイン (RHD) を介して相互作用し、ネクロソームを形成し、さらに下流のシグナル伝達を開始し、ネクロトーシスを引き起こします。

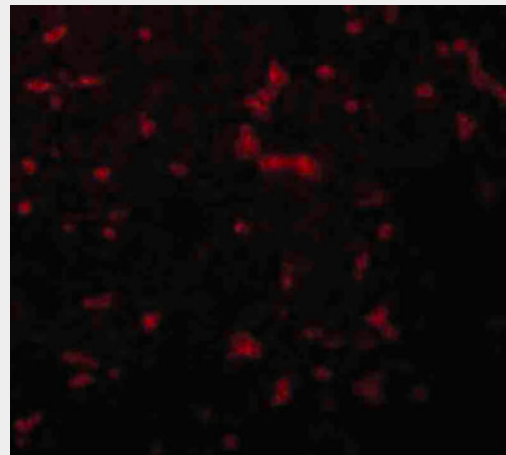


図. 抗RIPK1抗体による免疫蛍光顕微鏡観察 組織：マウス腎臓細胞
固定：0.5% PFA。抗原賦活：不要。一次抗体：RIPK1抗体 20 μ g/mL、室温で1時間。二次抗体：蛍光標識ウサギ二次抗体 1:10,000、室温で45分間。
局在：RIPK1 は細胞質内に存在する。染色：RIPK1を赤色蛍光シグナルとして観察する。

ネクロトーシスの構成要素は、他の形態の細胞死と重複することがあります。

例)

- a. パータナトスによる死はDNA損傷によって引き起こされ、その経路はPARP1のRIPK1およびRIPK3刺激に関与する。⁸ -
- b. ネトーシスによる細胞死は、RIPK1またはMLKL低分子阻害剤によって阻止することができる。⁹ -
- c. オートファジーは、オートファゴソーム上にネクロソームを形成¹⁰することで、ネクロトーシスを仲介することができる。 -

ネクロトーシスは、神経変性、炎症、腎障害、がん (増殖、浸潤、血管新生、転移)²などの病態に重要な役割を担い、研究ツールや治療薬として、ネクロトーシス経路の低分子モジュレーターが多数開発されています。⁴

これらの化合物はネクロトーシス研究の重要なツールであり、現在、多くの化合物ががん、大腸炎、関節炎、乾癬、アルツハイマー病、ALS4に対して臨床試験中です。

- 例)
- a. ネクロスタチン-1 (Nec-1) とRIPA-56はRIPK1の強力かつ選択的な阻害剤である。
 - b. ポナチニブはRIPK1およびRIPK3の両方を阻害する。
 - c. ネクロスルホンアミドは異なる作用機序を持ち、特にMLKLとRIPK3との相互作用を阻害する。

Go to products:

[Necroptosis Reagents](#)

[Necroptosis Antibodies](#)

Jump to:

[Cuproptosis Pathway](#)

ネクローシス抗体

Product	Reactivity	Applications	Item No..
A20 Antibody	Human	WB, IHC, IF, IP, FC	<u>200-301-H52</u>
CIAP Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	<u>600-401-AK2</u>
FLIP Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, FC, ELISA	<u>600-401-BF3</u>
IKB alpha Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, EMSA	<u>100-4167C</u>
IKK alpha Antibody	Human	WB, IHC, IF, ELISA	<u>600-401-BT9</u>
IKK alpha Antibody	Human	WB, IHC, IF, ChIP, IP, FC	<u>200-301-H82</u>
IKK beta Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, IP, FC	<u>200-301-H83</u>
IKK beta Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC	<u>100-401-220</u>
NEMO/IKK-gamma Antibody	Human	WB, IP	<u>200-401-GM7</u>
NFkB p65 Antibody	Human	WB, IHC, IF, EMSA, ELISA	<u>600-401-271</u>

Continue: Necroptosis Antibodies

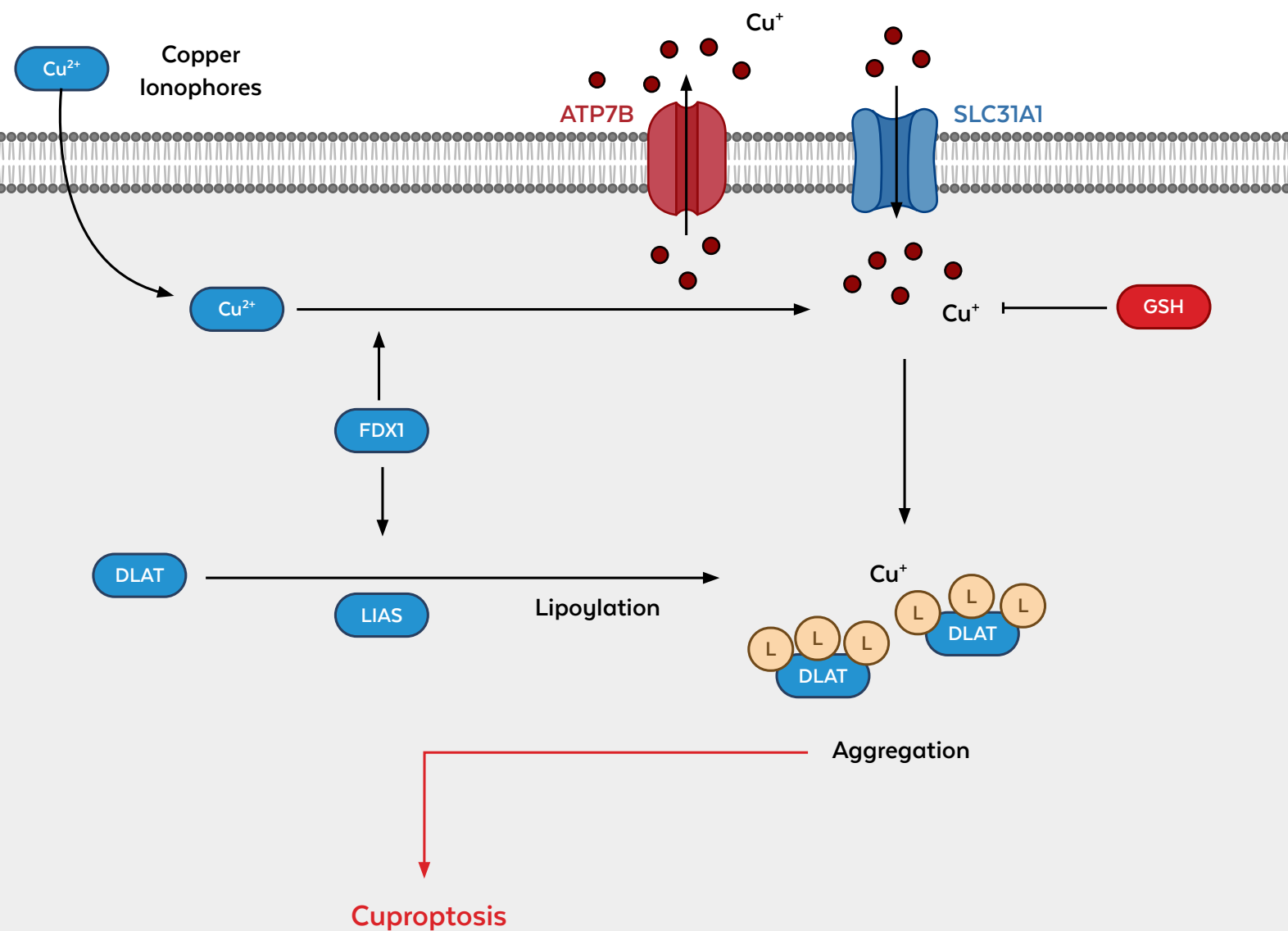
NFkB p65 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ChIP, IP, EMSA, ELISA	100-4165
Recombinant Anti-TNF alpha Fab Antibody	Human	WB, ELISA	400-001-MT3
RIPK1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-EA3
RIP3 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, IP, ELISA	600-401-H16
TAB1 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	600-401-EZ1
TAB2 Antibody	Human	IHC, ELISA	600-401-EZ2
TAK1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IF, ELISA	600-401-EZ6
TLR3 Antibody	Human, Mouse	WB, IHC, IF, ELISA	200-401-FF9
TLR3 Antibody	Human	WB, IHC, IF, IP, FC	200-301-I24
TLR4 Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	600-401-MK3
TLR4 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, ChIP, FC, EMSA, ELISA	200-301-I25

TNF alpha Antibody	Human	WB, IHC, IF	209-401-306
TNF alpha Antibody	Mouse	WB, IHC	210-401-321
TRAF2 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IP, ELISA	600-401-FM5

参考文献

- [Galluzzi L, Vitale L, Aaronson SA et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ. 2018 Mar;25\(3\):486-541.](#)
- [He R, Wang Z, Dong S, Chen Z, Zhou W. Understanding Necroptosis in Pancreatic Diseases. Biomolecules. 2022 Jun 13;12\(6\):828.](#)
- [Qin X, Ma D, Tan Y.-X, Wang H.-Y, Cai Z. The role of necroptosis in cancer: A double-edged sword? Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019 Apr;1871\(2\):259-266.](#)
- [Chen J, Kos R, Garssen J, Redegeld F. Molecular Insights into the Mechanism of Necroptosis: The Necrosome as Potential Therapeutic Target. Cells. 2019 Nov 21;8\(12\):1486.](#)
- [Wang Q, Fan D, Xia Y, Ye Q, Xi X, Zhang G, Xiao C. The latest information on the RIPK1 post-translational modifications and functions. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:112082.](#)
- [Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, Chiang H-C, Choksi S, Liu J, Ward Y, Wu L-G, Liu Z-G. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. Nat Cell Biol. 2014 Jan;16\(1\):55-65.](#)
- [Seo J, Nam YW, Kim S, Oh D-B, Song J. Necroptosis molecular mechanisms: Recent findings regarding novel necroptosis regulators. Exp Mol Med. 2021 Jun;53\(6\):1007-1017.](#)
- [Jouan-Lanhouet S, Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Martin-Chouly C, Le Moigne-Muller G, Van Herreweghe F, Takahashi N, Sergent O, Lagadic-Gossmann D, Vandenabeele P, Samson M, Dimanche-Boitrel M-T. TRAIL induces necroptosis involving RIPK1/RIPK3-dependent PARP-1 activation. Cell Death Differ. 2012 Dec;19\(12\):2003-14.](#)
- [Desai J, Kumar SV, Mulay SR, Konrad L, Romoli S, Schauer C, Herrmann M, Bilyy M, Müller S, Popper B, Nakazawa D, Weidenbusch M, Thomasova D, Krautwald S, Linkermann A, Anders H-A. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling. Eur J Immunol. 2016 Jan;46\(1\):223-9.](#)
- [Basit F, Cristofanon S, Fulda S. Obatoclox \(GX15-070\) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes. Cell Death Differ. 2013;20:1161-73.](#)

クプロトーシス Cuproptosis

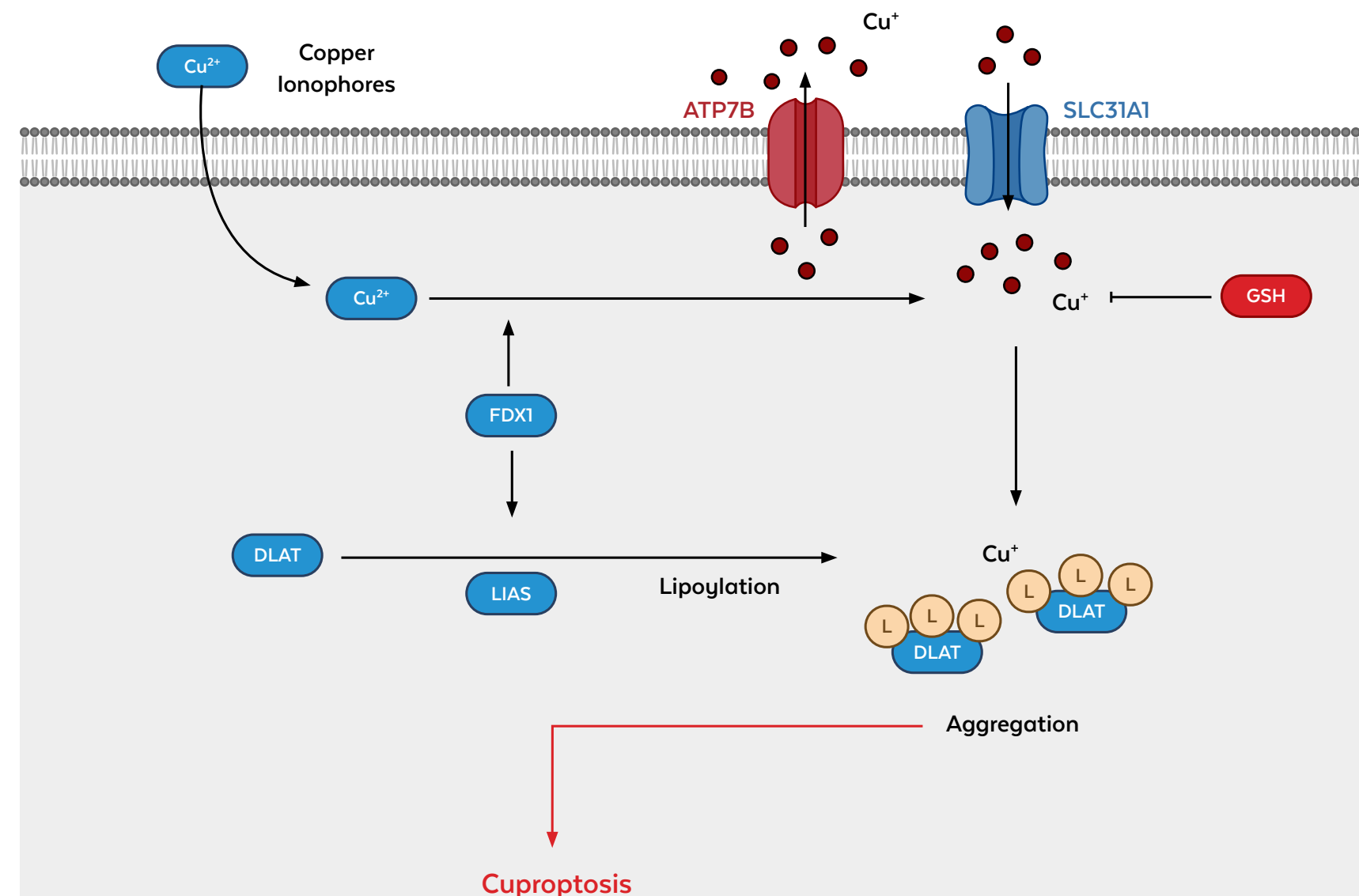


高容量の銅が細胞に致命的な影響を与えることは長い間知られていましたが、最近になってようやく合理的な説明が見出されました。
Science 誌2022年3月号において、Tsevtkov氏達はリポ化トリカルボン酸サイクルタンパク質に関連する銅誘導性細胞死を報告しました。¹ 他の種類の細胞死と類似して、この新たに発見された形態はクプロトーシスと呼ばれています。

これまでに、銅イオンを特定の濃度で細胞内に移動させ、それらが引き起こす影響を観察するツールとして、さまざまな銅イオノフォア

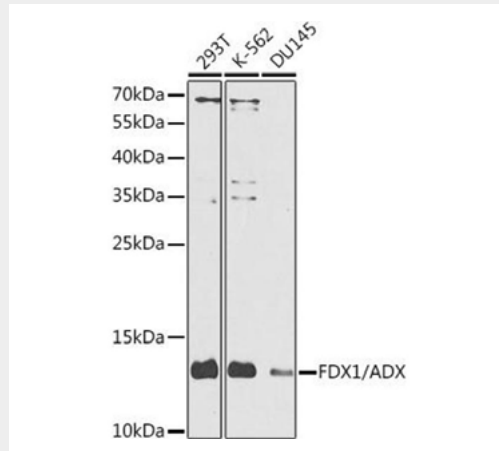
(copper ionophores) が使用されてきました。銅を含まない細胞培養培地と銅を含む細胞培養培地および銅キレート剤をコントロールとして使用することにより、細胞死と細胞内銅蓄積との関係が証明されました。しかし、銅濃度の上昇が、すでに知られている形の細胞死を引き起こすのではないか?という疑問が生じました。

この疑問に答えるために、Peter Tsvetkov氏が率いる研究グループでは、ノックアウト方法と阻害剤を使用して既知のシグナル伝達経路をブロックする効果を調査しました。銅イオノフォアによって引き起こされる細胞死は、そのシグナル伝達経路において、アポトーシス、ネクローシス、ピロトーシス、およびフェロトーシスとは異なることが明らかになりました。



FDX1 抗体 (ABIN6140571)

FDX1を枯渇させると、タンパク質のリポイル化が完全に失われることから、FDX1はクプロトーシスの中心的な制御因子と考えられています。



図：抗FDX1/ADX抗体を1:1000希釈して用いた、各種細胞株抽出液のウェスタンブロット解析

二次抗体 HRP Goat Anti-Rabbit (H&L)、1:10000希釈。

ライセート/プロテイン：1レーンあたり25 μ g。ブロッキングバッファー：TBSTに3%脱脂粉乳。

検出：ECL Enhanced Kit (RM00021) を使用。露光時間：90秒。

クプロトーシスに關与するタンパク質の同定には、CRISPR-CAS9スクリーニングが採用され、銅により誘導された細胞死から免れた7つの遺伝子が同定されました。驚くべきことに、そのうちのいくつかは、これまでに5つのタンパク質についてしか記録されていない、珍しい翻訳後修飾に關与していることが判明しました。リポイル化と呼ばれるこの修飾は、リポアミドのリジン残基に共有結合することを特徴としています²

最初のスクリーニングで発見された候補の1つは、FDX1の欠失がクプロトーシスに対する一貫した耐性をもたらしたことから、特に注目されました。さらなる免疫学的実験により、FDX1のノックアウトがタンパク質のリポイル化の完全な喪失にもつながることを実証し、FDX1がこの経路のこれまで知られていなかったレギュレーターであることを特定しました。

クプロトーシス抗体

最も興味深いのは、銅による細胞死とリポイル化がどのように関連しているかということです。文献では、銅がリポイル化されたタンパク質のリポイル部分に結合し、それらのタンパク質の凝集とそれに続くHSP70の活性化につながることを強く示唆しています。

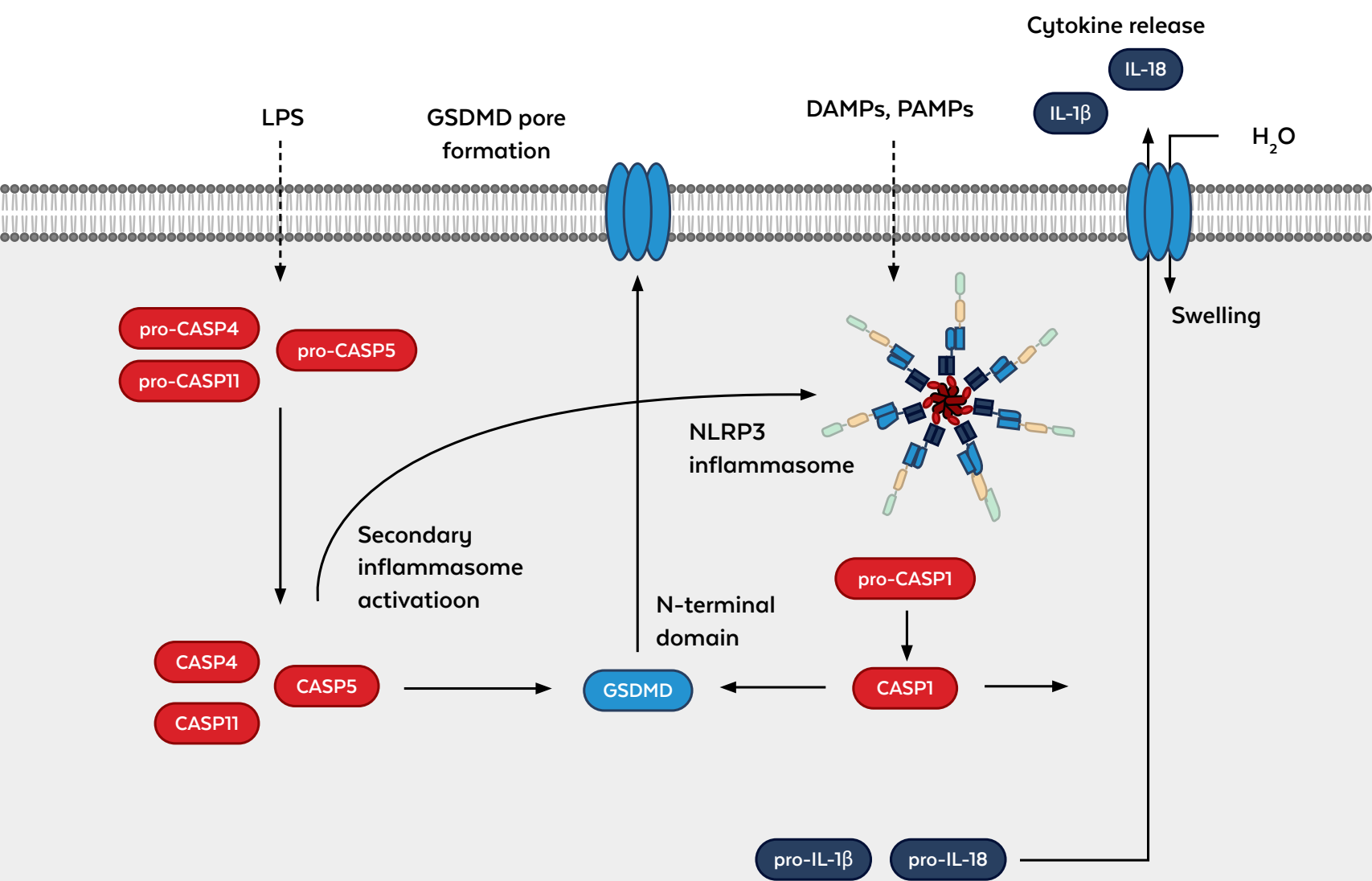
今回の発見が、メンケス病、後頭角症候群、ウィルソン病などの銅関連疾患の研究に新たな弾みをつけるか、あるいはある種の腫瘍の治療に新たなアプローチをもたらすかどうかは、まだわからないところです。

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ATP7B Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC, IF, IP	ABIN1686618
DLAT Antibody	Human, Mouse, Rat, Dog	WB, IHC	ABIN629688
FDX1 Antibody	Human	WB, IHC	ABIN6140571
GSH Antibody	Broad	IHC, ELISA	ABIN6994369
Hsp70 Antibody	Broad	WB, IHC, FC, ELISA	200-301-A27
LIAS Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	ABIN2145837
SLC31A1 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IHC	ABIN1842164

参考文献

1. [Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., Rossen, J., Joesch-Cohen, L., Humeidi, R., Spangler, R. D., Eaton, J. K., Frenkel, E., Kocak, M., Corsello, S. M., Lutsenko, S., Kanarek, N., Santagata, S., & Golub, T. R. \(2022\). Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science \(New York, N.Y.\)*, 375\(6586\), 1254-1261.](#)
2. [Rowland, E. A., Snowden, C. K., & Cristea, I. M. \(2018\). Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease. *Current opinion in chemical biology*, 42, 76-85.](#)

パイロトーシス Pyroptosis



パイロトーシスは、マクロファージに病原体が感染して起こるプログラム細胞死(PCD)の一形態として1992年にすでに発見されていましたが¹、パイロトーシスという言葉は、死にゆく細胞からインターロイキン-1 β (IL-1 β) やIL-18などの炎症性サイトカインが急速に放出されるという意味で2001年に初めて登場しました。²

パイロトーシスは、感染細胞を排除し、病原体を露出させることで細胞内感染の対抗策になりますが、宿主防御に限定されるものではありません。SARS-CoV-2のような一部のウイルスはパイロトーシスを誘導し、「サイトカインストーム」として知られる過剰な免疫反応の発現に関与することがあります。³

長年にわたり、パイロトーシスのメディエーターがいくつか特定されてきました。初期の研究では、カスパーゼ14への依存が示されていましたが、現在では、カスパーゼ4、5、11などの他のカスパーゼもパイロトーシスを媒介することが明らかになっています。⁵

カスパーゼ1抗体 (200-301-H62)

パイロトーシスは、様々なインフラマソームによって活性化された後、Caspase-1によって引き起こされ、患部の細胞を溶解させます。

Caspase-1 (ICE, IL-1 β converting enzyme) は、線虫の細胞死遺伝子CED-3と類似しており、インターロイキン-1 β やインターフェロン γ 誘導因子などの複数の炎症性サイトカインを制御しています。

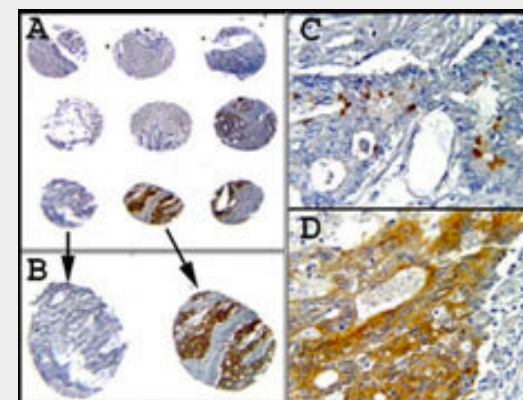
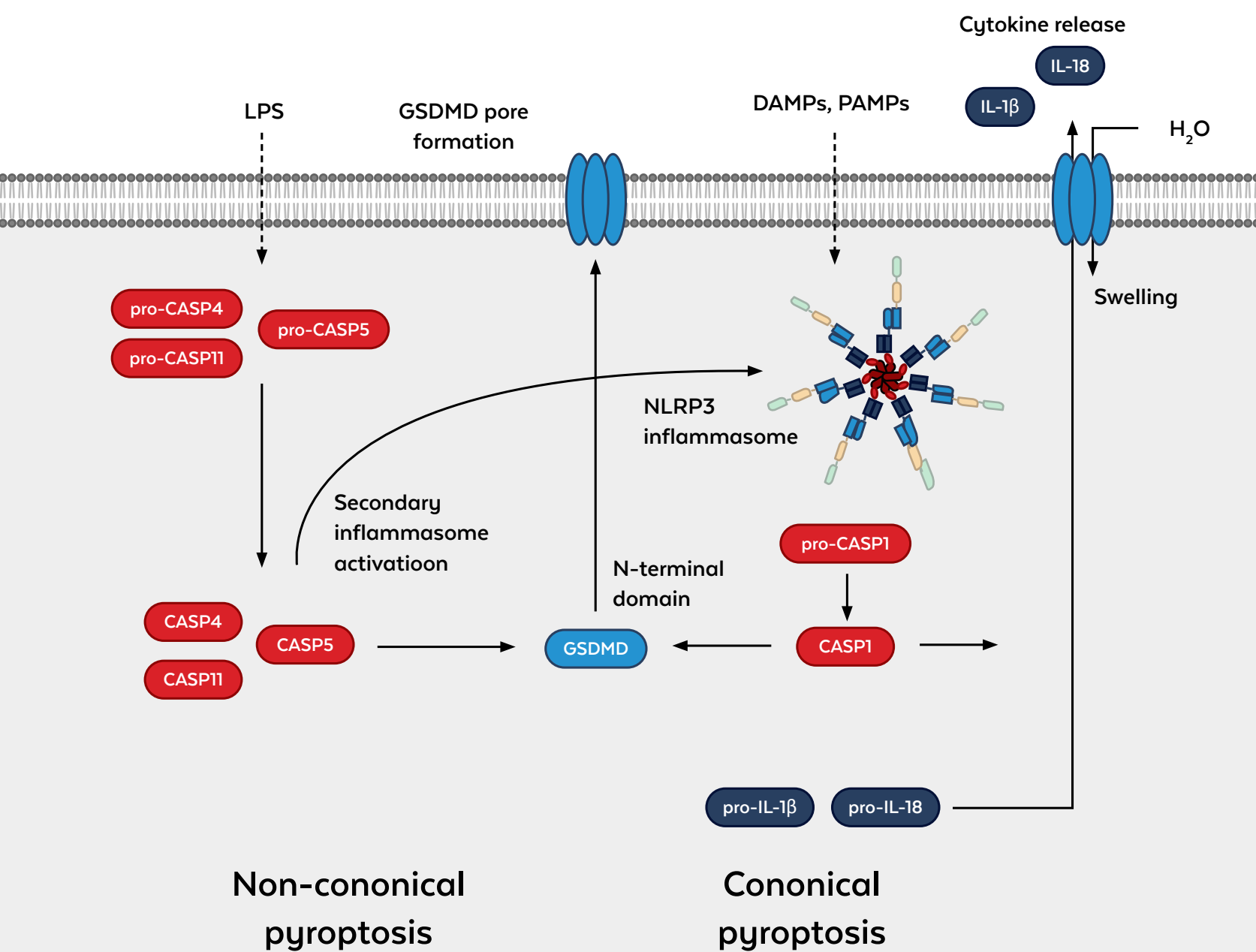


図 マウス抗Caspase-1抗体の免疫組織化学的特性 組織：ヒト大腸がん、固定法：ホルマリン固定パラフィン包埋、抗原賦活：不要、一次抗体：Caspase-1 5 μ g/mL、室温1時間、二次抗体：HRP標識マウス二次抗体 1:10,000、室温 45分、局在：Caspase-1は細胞質タンパク質である。染色：Caspase-1には、DAB色素の使用とヘマトキシリン対比染色を実施した。A) 稀にしか染色されない。B) 豊富な染色が観察される。A,B)。これらの切片のうち2枚を高倍率で示す。C) 差分染色が観察される。



活性化するカスパーゼによって、シグナル伝達経路は、カノニカルシグナル経路 (カスパーゼ-1) とノンカノニカルシグナル経路 (カスパーゼ-4、5、11) に分けられます。⁶

カノニカル経路では、カスパーゼ-1は、ダメージや病原体関連分子パターン (それぞれDAMPsやPAMPs) などの異なる刺激に反応する多量体タンパク質複合体であるNLRP3インフラマソームなどにより活性化されます。ノンカノニカル経路では、パイロトーシスを引き起こすカスパーゼが、グラム陰性菌の細胞内リポ多糖 (LPS) の受容体として直接働き、二次的にNLRP3インフラマソームを活性化させます。⁷

最終的に膜破裂による細胞死をもたらすパイロトーシスのエフェクターは、2015年まで同定されていませんでした。

ガスデルミンD (GSDMD) は、その名の通り、保存された構造を持つタンパク質ファミリーに属します。GSDMDはカスパーゼによって切断・活性化され、N末端のガスデルミンDメインを遊離し、細胞膜に孔を形成します。カスパーゼ-1はp ro-IL-1 β と pro-IL-18を切断し、成熟サイトカインを生成し、水の流入と膜破裂の前にこの孔から放出されます。⁸

この経路のさまざまな構成要素や相互作用はまだ研究され始めたばかりのため、今後、さらに多くの知見が得られることでしょう。

パイロトーシス抗体

Product	Reactivity	Applications	Item No.
ASC Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	600-401-Y67
Caspase-1 Antibody	Human	WB, IHC, ELISA	600-401-AC4
Caspase-1 Antibody	Human	WB, IF, IHC, ELISA	600-401-AC5
Caspase-1 Antibody	Human, Mouse	WB, IF, IHC	200-301-H62
Caspase-4 Antibody	Human, Mouse	WB, IF, IHC, ELISA	600-401-AD3
Caspase-4 Antibody	Human	WB, IF, IHC, ELISA	600-401-AD4
Caspase-5 Antibody	Human	WB, ELISA	600-401-AD5
Caspase-5 Antibody	Human	WB, IF, IHC, ELISA	600-401-AD6
IL-1 Beta Antibody	Mouse	WB, IF, IHC	210-401-319
IL-1 Beta Antibody	Human	WB, IHC, ELISA Functional Assay	209-401-301

IL-1 Beta Antibody	Human, Dog, Primate	WB	209-401-B73
Mouse IL-18 Antibody	Mouse	WB, IF, IHC	210-401-323
NALP3 Antibody	Human, Mouse	WB, IF, IHC, ELISA	600-401-H02
NLRP3 Antibody	Human, Mouse, Rat	WB, IF, IHC, FC	600-401-R14

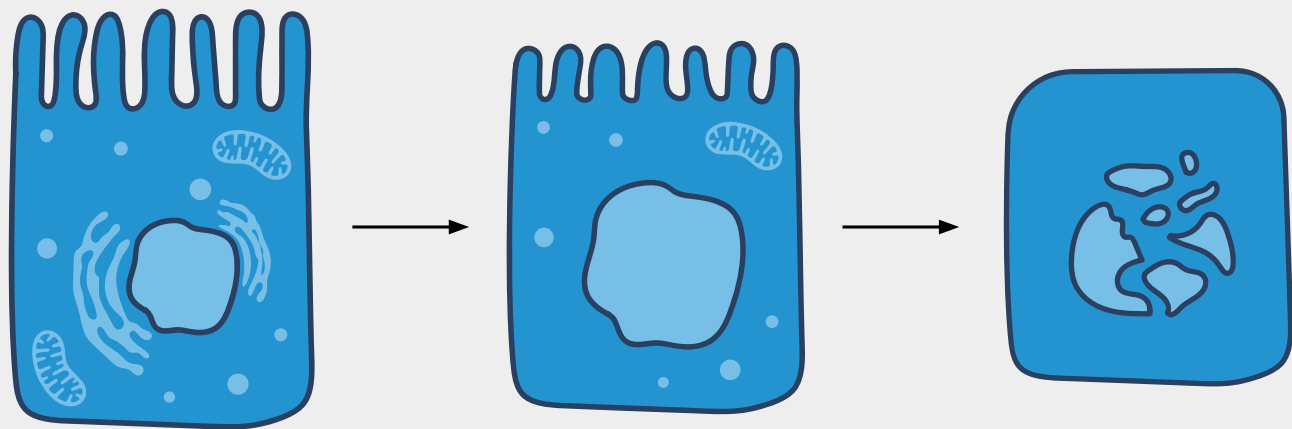
パイロトーシス アッセイ

Product	Reactivity	Detection Range	Item No.
Human IL-1 beta ELISA Kit	Human	3.9 pg/mL - 250 pg/mL	KOA0209
Mouse IL-1 beta ELISA Kit	Mouse	12.5 pg/mL - 800 pg/mL	KOA0211
Rat IL-1 beta ELISA Kit	Rat	31.2 pg/mL - 2000 pg/mL	KOA0210
Human IL-18 ELISA Kit	Human	31.2 pg/mL - 2,000 pg/ml	KOA0523
Rat IL-18 ELISA Kit	Rat	15.6 pg/mL - 1000 pg/mL	KOA0362

参考文献

- [Zychlinsky, A., Prevost, M. C., & Sansonetti, P. J. \(1992\). Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. Nature, 358\(6382\), 167-169.](#)
- [D'Souza, C. A., & Heitman, J. \(2001\). Dismantling the Cryptococcus coat. Trends in microbiology, 9\(3\), 112-113.](#)
- [Ferreira, A. C., Soares, V. C., de Azevedo-Quintanilha, I. G., Dias, S. D. S. G., Fintelman-Rodrigues, N., Sacramento, C. Q., Mattos, M., de Freitas, C. S., Temerozo, J. R., Teixeira, L., Damaceno Hottz, E., Barreto, E. A., Pão, C. R. R., Palhinha, L., Miranda, M., Bou-Habib, D. C., Bozza, F. A., Bozza, P. T., & Souza, T. M. L. \(2021\). SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. Cell death discovery, 7\(1\), 43.](#)
- [Hilbi H, Moss JE, Hersh D, Chen Y, Arondel J, Banerjee S, Flavell RA, Yuan J, Sansonetti PJ, Zychlinsky A. Shigella-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB. J Biol Chem. 1998 Dec 4;273\(49\):32895-900.](#)
- [Man SM, Kanneganti TD. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. Nat Rev Immunol. 2016 Jan;16\(1\):7-21.](#)
- [Wei, X., Xie, F., Zhou, X., Wu, Y., Yan, H., Liu, T., Huang, J., Wang, F., Zhou, F., & Zhang, L. \(2022\). Role of pyroptosis in inflammation and cancer. Cellular & molecular immunology, 19\(9\), 971-992.](#)
- [Downs, K. P., Nguyen, H., Dorfleutner, A., & Stehlik, C. \(2020\). An overview of the non-canonical inflammasome. Molecular aspects of medicine, 76, 100924.](#)
- [Kovacs, S. B., & Miao, E. A. \(2017\). Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. Trends in cell biology, 27\(9\), 673-684.](#)

エレボースス Erebosis



エレボーススが生じると、細胞は重要な細胞骨格タンパク質を失い、腸細胞の先端面にある微絨毛は縮小する。核は最初大きくなり、次に平らになり、縮小し、最後に断片化する。

ますます多くの細胞死メカニズムが、加速度的に発見されています。

その新しい細胞死メカニズムの1つが、Ciesielski氏達によって PLoS Biology誌 2022年4月号に初めて掲載されたエレボーススです。¹ この新しい形の細胞死はショウジョウバエの腸で発見され、エレボーススと名付けられました。

腸管細胞などの腸管上皮細胞は、常に新しい状態にあります。しかし、この環境では、アポトーシスによる細胞死を検出することは困難でした。

GFP抗体

(600-901-215)

ロックランド社の抗GFP抗体を用いた新しい手法により、日本の研究者がアンジオテンシン変換酵素の蓄積を特徴とする新たなシグナル伝達経路を発見しました。

DAPI、Hoechst、GFP、RFPを用いた染色解析では、DNAの染色が弱いことがあり、蛍光タンパク質の染色はこの過程で徐々に失われていくことがわかりました。

シグナルの消失は、細胞質GFPから始まり、核GFP、そして最後に核RFPとなりました。この観察から、これらのタンパク質は変性しているのか、分解されているのかという疑問が浮かびました。幸い、この疑問には、変性したタンパク質は検出するが、分解したタンパク質は検出しないGFP抗体やRFP抗体を使えば、簡単に答えることができました。

論文で示された他の実験と一致し、シグナル消失が分解によるものであることが証明されました。

さらに、平らな核と、細胞骨格および細胞小器官の喪失が、エレボースの特徴に加わります。

エレボースは、正常な生理学的条件下で腸細胞フラックス (enterocyte flux) を可能にする調整された細胞死メカニズムであると推測されています。

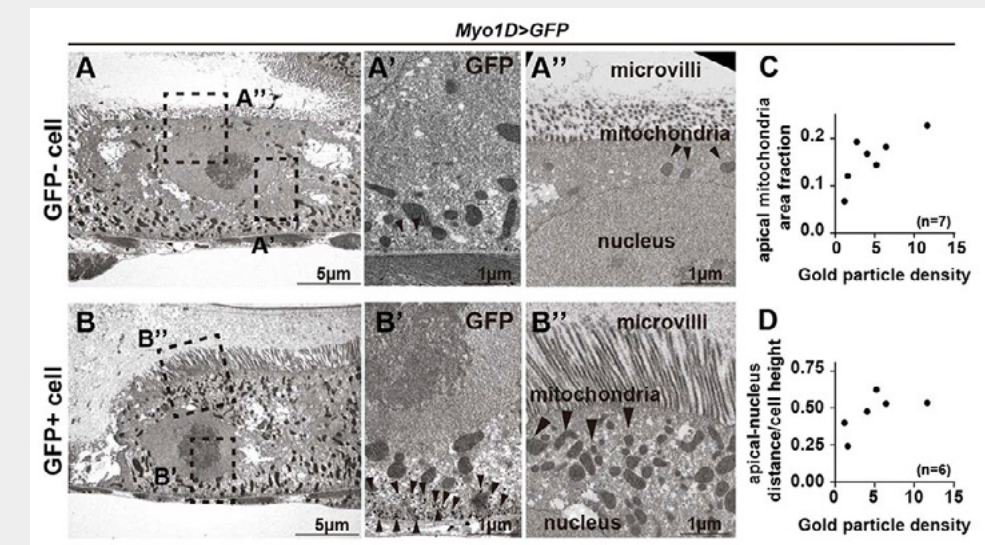


図. ロックランド社の抗GFP抗体 (品番600-901-215) を用いた (A) GFP陰性および (B) GFP陽性細胞の免疫電子顕微鏡観察

(A') および (B') の矢印は、GFP細胞のまばらなGFP標識を示す。(A'') エレボース細胞は、(B'') GFP+細胞と比較して、短い微絨毛と少ないミトコンドリアを示す。(Ciesielsi et al. の CC BY 4.0 で使用されている画像)

エレボースでは、GFP や RFP が徐々に失われていく様子が観察されるため、蛍光タンパク質やそれを標的とした抗体は、この新しい形の細胞死を研究する上で多用途なツールとなります。また、これらのツールを活用することで、さらに多くの細胞死経路を発見することができるかもしれません。

Andreas Bergmannがエレボースの初出版の解説で以下のようにまとめています。

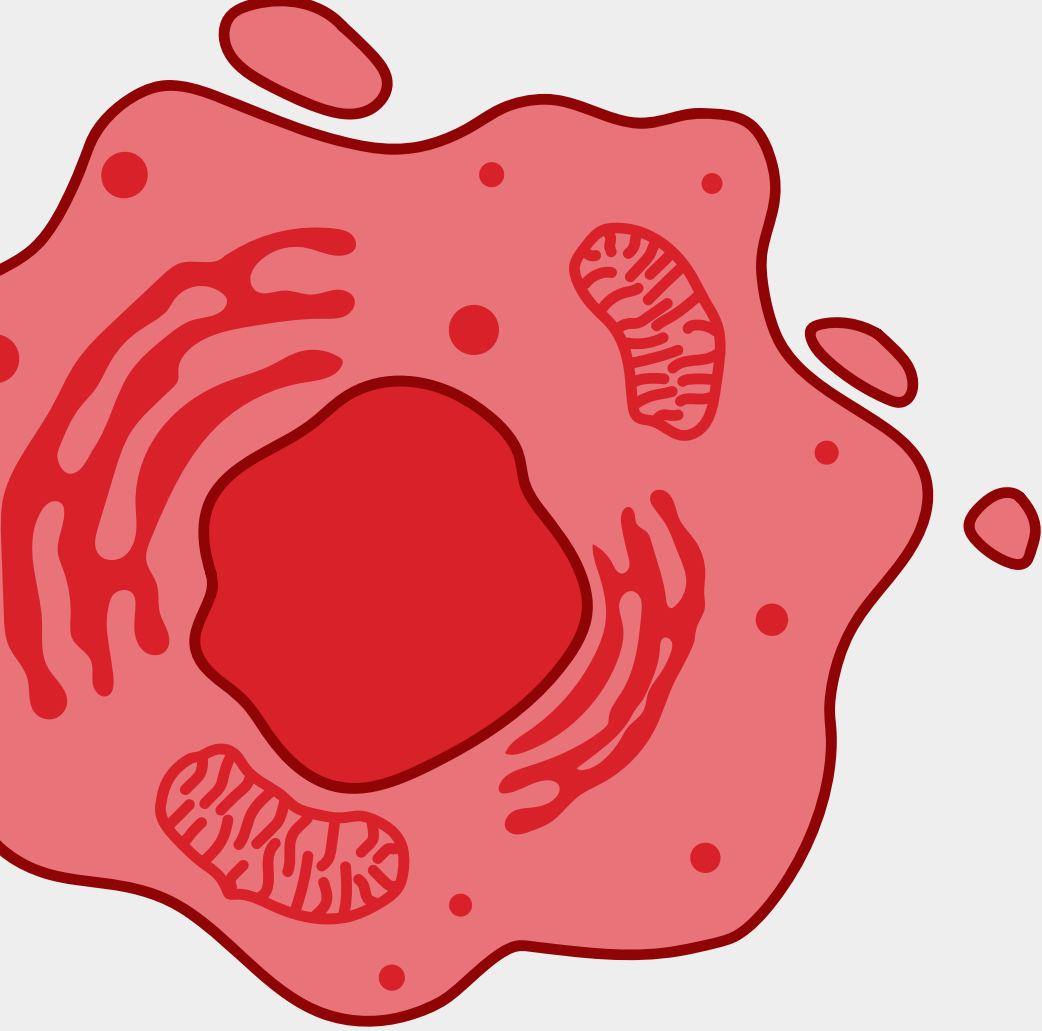
"細胞死は十数種類知られていますが、この分野では明らかにさらに多くのことが発見されています。(Although there are over a dozen types of cell death known, there is clearly more to discover in this field.)"²

Anti-GFP 抗体

Product	Reactivity	Applications	Item No.
GFP Antibody	eGFP, rGFP, WT	WB, IHC, IF, Dot Blot, Purification, ELISA	600-901-215
GFP Antibody	eGFP, rGFP, WT	WB, IHC, IF, IP, EM, FC, FISH, Purification, ELISA	600-101-215
GFP Antibody	eGFP, RS-GFP, S65T-GFP, WT, YFP	WB, IHC, IF, IP, EM, Purification, ELISA	600-401-215
GFP Monoclonal Antibody	eGFP, rGFP, WT	WB, IHC, IF, IP, ChIP, FC, Dot Blot, ELISA	600-301-215
GFP Antibody Dylight™ 488 Conjugated Pre-Adsorbed	eGFP, rGFP, WT	WB, IHC, IF, IP, FC, Dot Blot	600-141-215

参考文献

- [Ciesielski, H. M., Nishida, H., Takano, T., Fukuhara, A., Otani, T., Ikegawa, Y., Okada, M., Nishimura, T., Furuse, M., & Yoo, S. K. \(2022\). Erebois, a new cell death mechanism during homeostatic turnover of gut enterocytes. *PLoS biology*, 20\(4\), e3001586](#)
- [Bergmann A. \(2022\). Erebois is a new type of cell death for tissue homeostasis in the *Drosophila* intestine. *PLoS biology*, 20\(4\), e3001614.](#)



Created by



© 2023 Rockland Immunochemicals, Inc. All Right Reserved.

You may also be interested in:



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

